·综述与专论·

肝脏巨噬细胞极化：运动防治非酒精性脂肪性肝病的新靶向

赵玉晴[1]，王伟[2]，陈立沅[1]，油惠娟[1]，魏莹[3]，王清路[1]，杨风英[1*]

1.250102 山东省济南市，山东体育学院运动与健康学院
2.266023 山东省青岛市，山东省青岛体育训练中心
3.253075 山东省德州市，山东大学齐鲁医院德州医院康复医学中心
*通信作者：杨风英，副教授；E-mail：13920960993@163.com

【摘要】 运动防治非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的效果已被普遍认可，但是对其机制的研究一直未有突破性进展。肝脏巨噬细胞极化状态与 NAFLD 的发生发展关系密切，但研究成果缺乏有效的整合。本文在解析肝脏巨噬细胞极化与 NAFLD 各阶段关系的基础上进一步分析运动对巨噬细胞极化的影响及其对 NAFLD 的治疗效果。结果表明，正常情况下肝脏常驻库普弗巨噬细胞维持促炎 M1 和抗炎 M2 表型间的动态平衡；在 NAFLD 早期阶段，不同强度的有氧运动均可通过抑制外源巨噬细胞浸润或抑制库普弗细胞向 M1 型极化，进而抑制 M1/M2 比值升高，对 NAFLD 早期防治效果显著；此后肝脏巨噬细胞逐渐出现应激性 M2 型极化增加现象，但此时其主要作用表现为促进肝星状细胞的激活和细胞外基质的分化，导致肝纤维化甚至肝硬化和肝癌。综上，本研究提示，巨噬细胞极化可能是运动防治 NAFLD 的新靶向，阻滞外源巨噬细胞浸润或抑制库普弗细胞向 M1 型极化是预防 NAFLD 进展的重要策略；而当疾病发展为纤维化、肝硬化或肝癌阶段，避免巨噬细胞向 M2 型的应激性极化可能是有效的治疗靶向。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病；代谢相关脂肪性肝病；库普弗细胞；巨噬细胞极化；运动；炎症反应
【中图分类号】 R 575.5 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0427

Liver Macrophage Polarisation：a New Target for Exercise Prevention and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

ZHAO Yuqing[1]，*WANG Wei*[2]，*CHEN Liyuan*[1]，*YOU Huijuan*[1]，*WEI Ying*[3]，*WANG Qinglu*[1]，*YANG Fengying*[1*]
1.College of Sports and Health，Shandong Sport University，Jinan 250102，China
2.Shandong Qingdao Sports Training Center，Qingdao 266023，China
3.Rehabilitation Medicine Centre，Dezhou Hospital，Qilu Hospital of Shandong University，Dezhou 253075，China
**Corresponding author：YANG Fengying，Associate professor；E-mail：13920960993@163.com*

【Abstract】 As is widely recognized，exercise can effectively prevent and alleviate non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD），but its mechanism remains to be further explored. In recent years，studies have revealed that the polarization of liver macrophages is closely associated with NAFLD. Based on a review of the characteristics of macrophage polarization at each stage of NAFLD，this article further analyzes the influence of exercise on macrophage polarization and its therapeutic efficacy for NAFLD. The results indicate that under normal circumstances，the resident Kupffer macrophages in the liver maintain a dynamic banlance between the pro-inflammatory M1 and anti-inflammatory M2 phenotypes. In the early stage of NAFLD，aerobic exercises of different intensities can suppress the increase of M1/M2 ratio and exert remarkable effects on the early stage of NAFLD by inhibiting the infiltration of exogenous macrophages or the polarization of Kupffer cells towards the M1 phenotype. With the further development of NAFLD，liver macrophages gradually exhibited an increased phenomenon of stress-induced M2 polarization. However，at this juncture，the principal role of M2 macrophages is manifested in facilitating the activation of hepatic

基金项目：山东省自然科学基金资助项目（ZR2022MH163）
引用本文：赵玉晴，王伟，陈立沅，等. 肝脏巨噬细胞极化：运动防治非酒精性脂肪性肝病的新靶向［J］. 中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0427.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
ZHAO Y Q，WANG W，CHEN L Y，et al. Liver macrophage polarisation：a new target for exercise prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］

stellate cells and the differentiation of the extracellular matrix，thereby inducing liver fibrosis and even cirrhosis or liver cancer. In summary，this study suggests that macrophage polarization may be a new target for exercise to prevent NAFLD. Blocking the infiltration of exogenous macrophages or inhibiting the M1 polarization of Kupffer cells may be an important strategy to prevent the progression of NAFLD. However，when the disease progresses to the stage of fibrosis，cirrhosis，or liver cancer，avoiding the stress-induced M2 polarization of macrophages may be an effective therapeutic target.

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver disease；Metabolic associated fatty liver disease；Kupffer cells；Macrophage polarization；Exercise；Inflammatory reaction

非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD），又称代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD），是全球常见的慢性肝病之一，全球范围内成年人 NAFLD 的患病率高达 25%，已成为严峻的公共卫生问题[1-2]。NAFLD 可从早期的单纯非酒精性肝脂肪变（nonalcoholic fatty liver，NAFL）、非酒精性脂肪性肝炎（Nonalcoholic Steatohepatitis，NASH）逐渐发展为肝纤维化（hepatic fibrosis）甚至肝硬化或肝癌，后果严重。对 NAFLD 发病机制及其防治策略的深入研究一直是重要的攻关课题。虽然实践证实科学的体育锻炼对 NAFLD 早期 NAFL 和 NASH 具有显著的预防和治疗效果，但关于运动防治 NAFLD 机制的探讨一直未有新的突破。已有研究从胰岛素抵抗、氧化应激和线粒体功能障碍等角度探讨了 NAFLD 肝细胞炎症的发生机制[1，3]。近年来研究发现肝脏巨噬细胞极化与肝脏炎症稳态及 NAFLD 的发生发展关系尤为密切[4]，亦有研究开始探索运动对巨噬细胞极化的影响及其与 NAFLD 早期防治效果的关系，上述研究结果亟需系统性归纳总结并为进一步探索提供思路。本研究通过系统解析 NAFLD 不同阶段肝脏巨噬细胞的来源和 M1、M2 巨噬细胞表型的分布，同时结合不同运动方案对巨噬细胞极化的影响及其防治 NAFLD 的效果指出，NAFLD 的不同阶段肝内巨噬细胞的来源及其表型存在明显差异，并对 NAFLD 的进展起关键作用。此外，以巨噬细胞极化为表型的靶向治疗是 NAFLD 防治的重要策略，但需要充分评估疾病发展阶段以及大量的实践依据。

1 本文文献检索策略

计算机检索 PubMed、中国知网（CNKI）等数据库，检索时间设定为建库至2024年7月，中文检索词包括“非酒精性脂肪性肝病”“代谢相关脂肪性肝病”“非酒精性肝脂肪变”“非酒精性脂肪性肝炎”“肝纤维化”“巨噬细胞”“运动”，使用多种检索式检索篇关摘；英文检索词包括“nonalcoholic fatty liver disease”“metabolic associated fatty liver disease”“nonalcoholic fatty liver”“nonalcoholic steatohepatitis”“hepatic fibrosis”“macrophages”“exercise”，使用多种检索式检索“Title/Abstract”，并借用 EndNote 文献检索软件对文献质量进行评估。纳入标准：（1）文献类型为中英文正式发表且高质量的研究；（2）与巨噬细胞和 NAFLD 相关的文献；（3）与运动和 NAFLD 相关的文献；（4）与运动和巨噬细胞相关的文献；（5）与运动、巨噬细胞和 NAFLD 三者相联系的文献；（6）纳入对本文论点有重要支撑作用的析出文献。排除标准：（1）重复或与研究主题无关的文献；（2）文献发表年份过于久远的文献；（3）无法获得全文的文献。最终纳入中文 5 篇，英文 77 篇，共计文献 82 篇。文献筛选流程图和文献检索策略见附录。

2 巨噬细胞极化在 NAFLD 中的作用

2.1 NAFLD 概述

营养过剩所致体质量增长过快和肥胖、糖尿病、高脂血症等代谢紊乱是 NAFLD 的主要诱发因素，自 2020 年开始为了排除病毒性和饮酒过量导致的肝脏病变，引入了代谢相关脂肪性肝病这一概念，但多数文献中 NAFLD 仍被继续沿用[5-6]。NAFLD 病程的发展包括 3 个阶段：早期为单纯非酒精性肝脂肪变（nonalcoholic fatty liver，NAFL），表现为肝细胞内脂肪过度沉积，但尚未引发明显的肝功异常[7]；NAFL 进一步发展导致肝内脂肪组织炎症反应和肝功异常[7]，被称为非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH），活检可发现肝脂肪变性、球囊增生和小叶炎症等[8-9]；慢性炎症损伤，导致肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）活化和细胞外基质（extracellular matrix，ECM）蛋白过度积累，逐渐发展成肝纤维化（hepatic fibrosis），甚至可演变为肝硬化、肝癌，后果严重[10]。成年人 NAFLD 患病率高达 10%~30%，其中 10%~20% 为 NASH，后者 10 年内肝硬化发生率高达 25%。无论哪一阶段，脂质过度沉积导致的肝组织炎症反应是其共同病理基础[11]。肝脏巨噬细胞对于维持肝组织炎症稳态尤为重要，最新研究指出，可将髓系细胞触发受体 2（triggering receptor expressed on myeloid cells 2，TREM2）作为诊断 NASH 的无创性生物学标志物[12]，以避免肝组织活检的微创损伤。TREM2 是一种巨噬细胞表面受体蛋白，NASH 患者肝 TREM2 的高表达与

肝脏脂肪变性、球囊增生和肝小叶炎症具有高度一致性[12]，可见，巨噬细胞在NAFLD的发生和发展中发挥关键作用。

2.2 NAFLD中的巨噬细胞分型及其特征

肝巨噬细胞具有组织异质性，通过单细胞基因和蛋白测序技术分析，将人肝内巨噬细胞分为组织常驻巨噬细胞，即库普弗细胞（kupffer cell，KC）（表面表达 $CD11b^+$、$F4/80^+$、$TIM4^+$ 和 $CLEC4F^+$ 等标志物）和骨髓来源的浸润巨噬细胞（表面表达 $CD11b^+$、$F4/80^+$、$CCR2^+$ 和 $CX3CR1^+$ 等标志物）两类[13-14]。又根据激活程序不同，巨噬细胞可分为经典激活的促炎M1表型和交替激活的抗炎M2表型，且特定条件下两种表型可相互转化[15-17]。在健康小鼠肝脏中，肝巨噬细胞主要由KC组成，占非实质细胞的20%~25%[18]。KC不仅可以通过胞葬作用（efferocytosis）清除凋亡细胞，还可以识别和清除外来病原体进而维持炎症稳态[19-20]。

肥胖情况下，肝脏脂质沉积使得骨髓源单核细胞浸润急剧增加，并转化为巨噬细胞围绕在肥大脂肪细胞周围形成肝冠状结构（hepatic crown-like structures，hCLS），浸润巨噬细胞数量甚至可达肝脏非实质细胞数量的50%以上[21-22]。多个研究在NASH肝脏的hCLS中检测出脂质相关巨噬细胞（lipid-associated macrophage，LAM）亚型，其以高表达TREM2为特征[23-26]，由此提出可将TREM2作为NASH确诊的无创性生物标志物[12]。

综上，肝巨噬细胞包括常驻KC和骨髓源浸润巨噬细胞两类，健康情况下，肝脏巨噬细胞以KC为主，发挥维持炎症稳态和促进肝组织修复和再生的作用；但在发生NAFLD时，促炎M1型浸润巨噬细胞急剧增加，产生大量促炎细胞因子，导致炎性紊乱。肝巨噬细胞的构成及其表型分布与NAFLD发生发展和预后关系密切。

2.3 巨噬细胞极化与NAFLD发生发展的关系

巨噬细胞极化是指巨噬细胞发生形态和功能上的变化，狭义的巨噬细胞极化特指促炎M1与抗炎M2两种表型间的转化，广义的巨噬细胞极化泛指其表型丰度分布的变化[27-28]。巨噬细胞极化伴随在NAFLD从早期单纯肝脂肪变、肝炎到晚期的肝纤维化伴肝硬化甚至肝癌的渐进性发展过程中，见图1。研究巨噬细胞极化与NAFLD各个阶段的关系对探索疾病的预防和治疗策略具有重要意义。

2.3.1 NAFLD早期巨噬细胞极化特点：在NAFLD早期的NAFL阶段，大量骨髓源单核细胞在C-C基序趋化因子配体2（C-C motif chemokine ligand 2，CCL2）介导下浸润入肝脏并分化为以促炎M1型为主要特点的巨噬细胞，是导致此阶段肝巨噬细胞M1/M2比例显著提高的主要原因。浸润巨噬细胞通过促进趋化因子、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白介素（interleukin，IL）-1β和IL-6等炎性因子的分泌，进一步加剧肝脂肪变性[29-30]。早有研究发现，肝脏脂肪细胞释放的脂肪因子如瘦素、钙卫蛋白（S100A8和S100A9）可通过toll样受体4（toll-like receptor 4，TLR4）、NLRP3炎症小体信号通路刺激肝巨噬细胞释放促炎因子，加剧肝脏炎症反应[31-32]。若不及时控制，约20%的NAFL发生肝炎[20]。在NASH阶段，巨噬细胞持续浸润和库普弗细胞的M1型极化增加共同导致肝脏炎症紊乱。趋化因子表达的显著增加是诱导巨噬细胞浸润的关键因素，敲除CCL2、C-X3-C基序趋化因子配体1（C-X3-C motif chemokine ligand 1，CX3CL1）基因可显著抑制NASH小鼠巨噬细胞浸润[33-34]；p38α蛋白激酶[35]、跨膜糖蛋白CD44[36]以及TLR4[37]信号通路的激活则参与库普弗细胞的M1型极化；无论是在体还是离体细胞干预实验均显示膜联蛋白A5（annexin A5，Anx A5）可通过作用于丙酮酸激酶M2（pyruvate kinase M2，PKM2）将巨噬细胞的代谢编程从糖酵解转换为氧化磷酸化进而实现巨噬细胞的M2型极化，并改善NASH小鼠的脂肪变性、炎症和纤维化[38]；此外，研究还发现髓系细胞转录因子叉头框蛋白O1（forkhead box O1，FOXO1）敲除将诱导小鼠肝脏库普弗细胞从促炎M1向抗炎M2表型极化，进而缓解高脂膳食诱导的肝脏炎症的发展[39]。上述研究一致说明，在NAFLD早期的NAFL阶段肝内巨噬细胞M1/M2比值增加主要源于骨髓源巨噬细胞浸润，当疾病发展为NASH时，除了巨噬细胞持续浸润外还伴有库普弗细胞M1型极化增加现象。以抑制巨噬细胞浸润或阻断库普弗细胞M1极化为靶向的干预措施均可有效延缓NAFLD进展，为探索临床治疗策略提供理论依据。

2.3.2 NAFLD晚期巨噬细胞极化特点：肝脏巨噬细胞－肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）串扰介导了肝纤维化进程。肝纤维化早期，库普弗细胞在发挥胞葬作用吞噬凋亡细胞的同时分泌大量趋化因子，加剧了外源巨噬细胞浸润，随着浸润巨噬细胞的增加，转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）、IL-1β和TNF-α等细胞因子急剧增加，进一步激活HSC，促进肝纤维化进程[40-45]。任凌萱等[46]等通过单细胞转录组学技术从肝硬化及肝癌组织中提取到3个巨噬细胞亚簇（分别为Mac1，Mac2和Mac3），其中只有Mac1起源于库普弗细胞，Mac2和Mac3均来源于血液单核细胞，并且其数量在肝硬化组织中明显增多，说明NAFLD直至发展为肝硬化甚至肝癌的整个阶段持续伴随着外源巨噬细胞浸润。以表达TREM2为特征的浸润巨噬细胞LAM亚型在肝纤维化区域丰度尤为显著的现象进一步说明巨噬细胞浸润对肝纤维化的重要影

响[47]。通过基因敲除或靶向特异抑制剂等技术的相关研究一致证明抑制 TGF-β1、IL-1β 和 TNF-α 等促炎因子的表达[48-50]或诱导巨噬细胞向 M2 极化[51]对缓解早期肝纤维化有效。

但近年来研究发现 NAFLD 晚期的肝硬化和肝癌阶段，存在库普弗细胞应激性 M2 极化增加现象。此时 M2 巨噬细胞的抗炎作用不明显，其主要表现为促进细胞外基质的分化和 HSC 活化以及血管增生等，被认为是导致肝硬化甚至肝癌发生的重要原因[52]。实际上早就有研究发现慢性丙型肝炎病毒可通过促进库普弗细胞 M2 极化进而活化 HSC 导致肝纤维化伴肝硬化[10]；近期发现肝纤维化晚期 M2 巨噬细胞通过分泌前列腺素 E2（Prostaglandin E2，PGE2）并与 HSC 表面的 PGE2 受体结合进而促进 HSC 自噬，从而增强 HSC 活性，加剧了细胞外基质沉积和肝纤维化[53]。但关于导致巨噬细胞向 M2 表型极化的机制目前研究较少，ZHAO 等[54]研究团队发现外泌体 miR-934 通过激活磷脂酰肌醇 3- 激酶（phosphatidylinositol-3-kinase，PI3K）/ 蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB）信号通路诱导巨噬细胞的 M2 极化，并加速了直肠癌的肝转移，对预后不利；在对地方性坤中毒导致的肝纤维化研究中亦发现亚砷酸盐通过 miR-21 激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路和调控磷酸酶和紧张素同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）诱导巨噬细胞 M2 极化，而 PTEN 参与了 HSC 的活化以及胶原合成和肝纤维化[55]。上述研究虽然不是直接针对 NAFLD 开展的，但从一定程度上解释了肝巨噬细胞 M2 极化的可能机制。值得注意的是，对肝纤维化小鼠尾静脉注射 M1 型骨髓源性巨噬细胞（Bone-marrow-derived macrophages，BMDMs）诱导了 HSC 细胞凋亡并阻碍纤维化进一步发展，而注射 M2 型 BMDMs 不起作用[51]，进一步提示肝纤维化晚期肝巨噬细胞的 M2 极化对疾病恢复不利。此外，在抗乳腺癌药物的研发过程中发现胸腺素 α-1 和 BMS794833（胞葬作用抑制剂）呈现出良好的抗癌效果[56-57]均与其抑制肿瘤组织巨噬细胞 M2 极化有关，此类研究亦为 NAFLD 晚期的肝硬化和肝癌阶段巨噬细胞极化特点和靶向治疗提供了有力的借鉴。

综上所述，在 NAFLD 的肝纤维化晚期伴肝硬化及肝癌阶段，肝脏巨噬细胞向 M2 的应激性极化导致细胞外基质的分化和 HSC 活化以及血管增生等，成为促进 NAFLD 恶化的关键因素，此时靶向抑制肝脏巨噬细胞 M2 极化可能是有效的治疗策略。

3 运动介导的巨噬细胞极化在治疗 NAFLD 中的作用

运动防治包括 NAFLD 在内的多种肥胖相关代谢性疾病的效果已被普遍验证和认可，然而对其机制的研究一直未有突破。鉴于巨噬细胞极化与 NAFLD 发生发展的密切关系，近年来已有研究开始关注运动对巨噬细胞极化的影响及其在 NAFLD 防治中的潜在作用，见图 1。对目前研究现状的系统性总结不仅有助于深入了解巨噬细胞极化与 NAFLD 发生发展的关系，并且对于研发新的防治策略具有重要意义。

3.1 运动对巨噬细胞极化的影响

研究发现当巨噬细胞能量代谢以糖酵解为主时其呈现 M1 表型特点，当以氧化磷酸化为主时其呈现 M2 表型特点[38，58]。运动的最直接作用就是调节机体的能量代谢，研究发现长期有氧运动可增加机体 M2 巨噬细胞的表型丰度[59-61]，而急性高强度无氧运动刺激可增加组织 M1 巨噬细胞表型丰度[51，62-64]。无论是人群实验还是动物实验研究结果均提示中低强度有氧运动或抗阻练习均可以通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator-activated receptor γ，PPARγ）信号通路降低 M1 相关细胞因子，如干扰素 γ（interferon-γ，IFN-γ）、CCL2、TNF-α、IL-6 等表达水平，同时升高 M2 相关细胞因子，如 CD14、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α（peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α，PGC-1α）、IL-4 等表达水平，进而在调节免疫应答、预防和治疗肥胖相关代谢性疾病中发挥作用[60-61，65]。同样高强度运动可以通过抑制核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）和 Notch 信号通路逆转肥胖诱导的 M1 巨噬细胞极化，提高 M2 表型丰度，从而抑制致病性脂肪因子过度分泌，改善包括肝脂肪变在内的肥胖相关代谢性疾病[66-67]。与有氧运动干预结果不同的是，人体和动物实验研究均发现，急性无氧运动后血清中 IL-6、TNF-α、CCL2 等促炎因子水平显著升高，M1 巨噬细胞极化增加，诱发机体炎症反应[62，68]。但这种炎症反应是短暂一过性的，可能与无氧代谢相关的酶类，如肌酸激酶（creatine kinase，CK）水平一过性升高[63]，或者组织微细结构损伤进而诱发应激性炎症反应增加有关[64]。

因此，不同强度的有氧运动均可以抑制巨噬细胞 M1 表型极化并促进其 M2 表型极化，有助于改善机体代谢状态和炎症反应；但无氧运动干预出现一过性的相反结果，关于长期无氧运动训练对巨噬细胞极化的累积效应目前未见研究报道。

3.2 巨噬细胞极化在运动防治 NAFLD 中的作用研究进展

鉴于运动对巨噬细胞极化状态的影响以及巨噬细胞极化在 NAFLD 进展中的重要作用，探索运动介导的巨噬细胞极化在 NAFLD 各阶段防治中的潜在作用具有

重要的临床意义。目前，运动干预实验研究主要针对NAFLD早期的NAFL和NASH阶段开展，晚期的肝纤维化伴有肝硬化以及肝癌阶段的研究较少，见表1。

在NAFLD早期的干预研究中，运动干预作为备受关注的领域，已涌现出较多研究成果。高强度有氧运动对早期的NAFL干预效果尤为明显，其不仅能够在短时间内显著提升患者的心肺功能，还能有效促进脂肪的氧化分解，从而显著改善肝脏脂肪变性。BABU等[69]团队通过对NAFLD早期患者进行12周的高强度间歇运动干预发现，高强度间歇运动可以降低血糖含量和脂肪组织中支链氨基酸浓度，并激活PPARγ/PGC-1α通路，进而促进巨噬细胞M2极化以发挥抗炎作用，缓解肝脂肪变性。CHO等[70]和LINDEN等[71]研究亦证明高强度运动降低了M1巨噬细胞标志物，增加了M2巨噬细胞标志物的水平，在治疗与肥胖和葡萄糖耐量受损相关的NAFL中发挥关键作用。高强度运动后IL-22的表达增加，也被认为是促进巨噬细胞向M2极化的重要因素，并与缓解肝脏炎症反应，防止NAFL发展为NASH有关[58，72-73]。

当病情进展至NASH阶段，多数患者出现明显症状，从安全角度考虑，研究者多采用中低强度有氧运动干预。FREDRICKSON等[74]通过流式细胞技术发现，中等强度有氧运动的NASH小鼠肝细胞内IFN-γ、TNF-α、CCL2和IL-6等促炎因子表达降低，而抗炎因子IL-10表达较对照组显著升高。如前所述，运动可以通过影响巨噬细胞的代谢特点进而调节其极化[51，59-61]。LUO等[75]对小鼠进行间歇性缺氧刺激模拟有氧运动，结果发现缺氧刺激上调肾上腺素能受体β3（Adrenergic Receptor Beta 3，ADRβ3）、肉碱棕榈酰转移酶1A（carnitine palmitoyl transferase 1A，CPT1A）、脂肪甘油三酯脂酶（adipose triglyceride lipase，ATGL）和PGC-1α等有氧代谢相关的基因表达，进而促使肝脏中M2巨噬细胞标志物精氨酸酶1（arginase 1，Arg1）和CD206的表达增加，改善高脂膳食诱导的小鼠NASH的病理表现。DINIZ等[76]研究亦发现中等强度有氧运动通过增强AMPK-PPARα信号传导来改善肥胖小鼠的胰岛素抵抗和减轻肝脏大泡脂肪变性和炎症的进展。一项系统评价指出，中等强度有氧运动可激活M2型巨噬细胞表型丰度，对治疗NASH效果显著，与运动促进腺苷酸活化蛋白激酶［Adenosine 5′-monophosphate（AMP）-activated protein kinase，AMPK］、解偶联蛋白1（uncoupling protein 1，UCP-1）和PPARγ表达以及脂联素分泌有关[77]。近期的研究进一步证明有氧运动通过激活AMPK进而抑制c-Jun氨基末端激酶（c-jun n-terminal kinase，JNK）信号通路以促进M2巨噬细胞极化和缓解胰岛素抵抗，从而减少炎症、氧化应激和缓解NASH[78-80]。

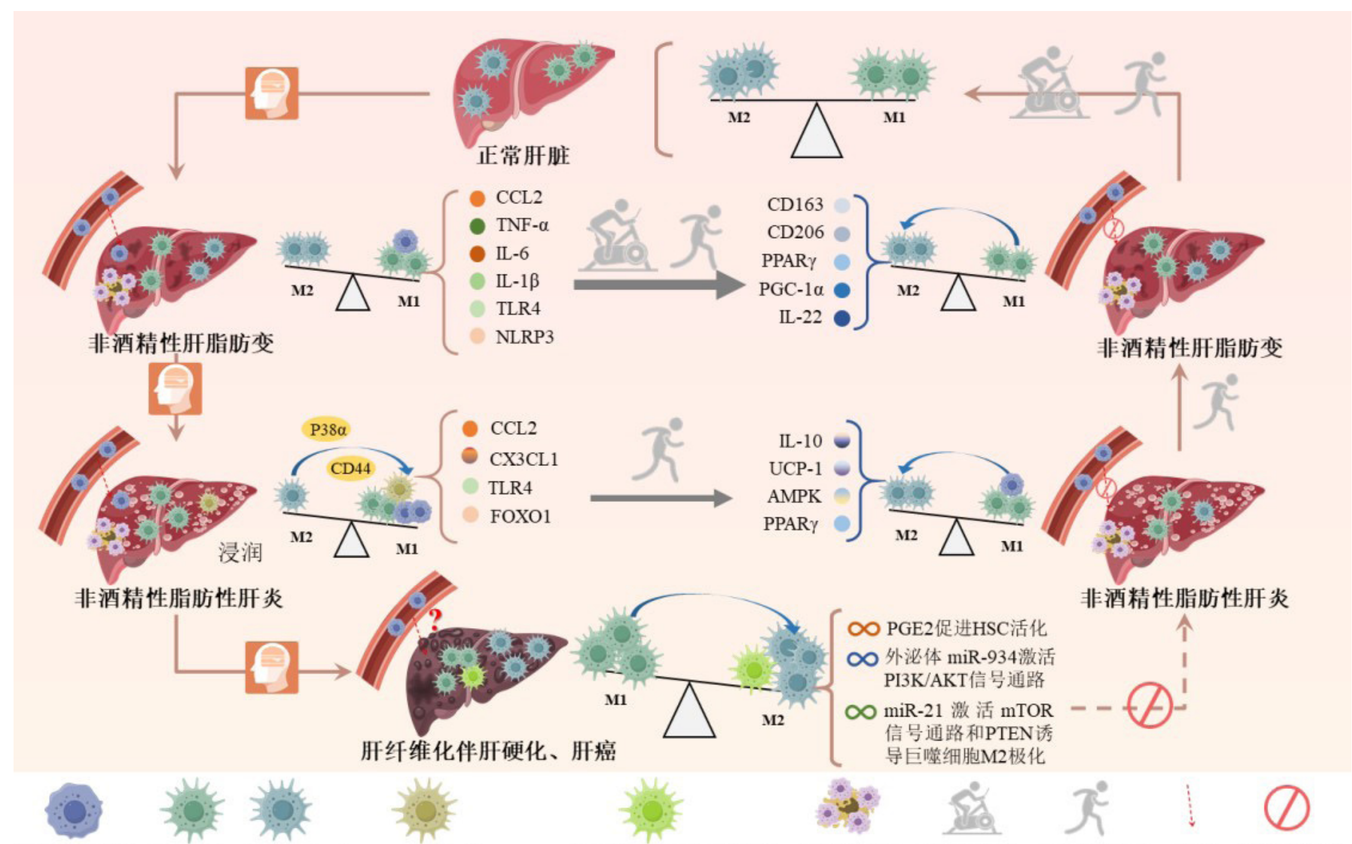
虽然亦有针对肝硬化甚至肝癌患者的运动干预研究，但相关研究主要侧重于运动对NAFLD晚期患者的心理、生活质量的改善，未探讨其干预效果与肝脏巨噬细胞的关系[81-82]。

综上所述，运动是治疗NAFLD的有效干预手段。在NAFLD早期阶段，不同强度的有氧运动均可通过抑制外源巨噬细胞浸润或抑制库普弗细胞向M1型极化，进而抑制M1/M2比值升高，对NAFLD早期防治效果显著。NAFLD晚期阶段，运动干预亦发挥积极作用，但目前尚未发现其干预效果与巨噬细胞极化之间的联系。

4 总结与展望

巨噬细胞具有明显的组织异质性和可塑性，研究采用的方法技术对该领域具有决定性意义。部分研究通过单细胞基因组学和转录组学测序、基因编码荧光标记、表型高通量筛选技术等先进技术对巨噬细胞的来源进行定位，为肝脏常驻库普弗细胞和外源浸润巨噬细胞在NAFLD不同阶段的表型及其分布特点的鉴定提供了可能，部分研究仅从M1和M2型巨噬细胞表面标志物来评估肝脏巨噬细胞极化状态，虽然忽视了巨噬细胞来源问题，但仍对该领域提供了有价值的研究基础。虽然运动防治NAFLD的效果已经被大量研究证实，但对其机制的探讨大多停留在代谢层面，近年来研究者开始关注巨噬细胞与运动防治NAFLD的关系，通过分析目前有限的研究发现中低强度的有氧运动除了对肝癌期未见研究报道外，对各期NAFLD的控制均有效，高强度有氧运动对早期的肝脂肪肝亦有显著效果，上述效果均与有氧运动抑制巨噬细胞浸润或抑制库普弗细胞向M1型极化进而使M1/M2比例降低有关。虽然亦有对肝纤维化伴有肝硬化甚至肝癌患者的运动干预研究，但未探讨其干预效果与肝脏巨噬细胞的关系。目前研究现状提示，肝脏巨噬细胞极化在NAFLD的不同发展阶段具有不同的表型特点，早期的肝脂肪变和肝炎阶段巨噬细胞M1/M2比值急剧增加，导致肝脏炎性损害，无论是运动干预还是药物治疗均可通过降低M1/M2比值而达到防治效果；至肝纤维化伴肝硬化甚至肝癌期，出现巨噬细胞M2极化的应激性增加，此时抑制巨噬细胞M2极化的策略可能对疾病预后有利，但目前未见针对抑制巨噬细胞M2极化的靶向药物干预NAFLD晚期的研究予以证实。

总之，由于研究方法、技术等的限制，部分研究结果仅是从巨噬细胞表面标志物的表达水平来衡量其极化状态，巨噬细胞极化是一个动态过程，伴随着其胞葬作用的发生，因此未来还需更精准的检测、追踪技术来探讨肝脏不同来源的巨噬细胞活性特点与NAFLD发生发



注：健康肝脏中，常驻库普弗巨噬细胞维持促炎 M1 和抗炎 M2 表型间的动态平衡；肥胖情况下，肝脂肪变性诱导骨髓源单核细胞浸润，M1/M2 比例升高，并分泌促炎因子，逐渐诱发非酒精性脂肪性肝炎，此时，除巨噬细胞持续浸润外，库普弗细胞的 M1 型极化明显增加，分泌大量促炎因子并激活肝星状细胞，促进肝脏炎症恶化并逐渐发展为肝纤维化；肝纤维化伴肝硬化、肝癌时期，肝脏巨噬细胞向 M2 应激性极化，并通过促进细胞外基质的分化和肝星状细胞活化等机制加剧肝病的恶化。早期通过不同强度的运动可以抑制巨噬细胞的浸润和库普弗细胞向 M1 型的极化，从而降低 M1/M2 比例，延缓病情进展；在疾病晚期，运动亦发挥积极作用，但目前尚未发现其干预效果与巨噬细胞极化之间的直接联系。AMPK= 腺苷酸活化蛋白激酶，CCL2=C-C 基元趋化因子配体 2，CX3CL1=C-X3-C 基元趋化因子配体 1，CD44= 跨膜糖蛋白 CD44，HSC= 肝星状细胞，IL= 白介素，KC= 库普弗细胞，NLRP3= 核苷酸结合寡聚化结构域、含 Leucine-Rich 重复蛋白 3，P38α=p38 丝裂原活化蛋白激酶，PGC-1α= 过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α，PPARγ= 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ，PGE2= 前列腺素 E2，TLR4=Toll 样受体 4，TNF-α= 肿瘤坏死因子 α，UCP-1= 解偶联蛋白 1。

图 1 巨噬细胞极化与 NAFLD 病理过程的联系及运动的防治作用

Figure 1 Relationship between macrophage polarization and pathological processes of non-alcoholic fatty liver disease and the therapeutic effects of exercise

展的关系，这对于研发新的靶向治疗措施具有重要临床意义。

作者贡献：赵玉晴负责文献检索和论文撰写，王伟、陈立沅、油惠娟、魏莹负责文献翻译工作，王清路给与撰写指导和归纳总结，杨风英负责整个工作的统筹和论文审核及质控。

本文无利益冲突。

赵玉晴 https://orcid.org/0009-0006-5277-7649

杨风英 https://orcid.org/0009-0008-2522-9617

参考文献

[1] GUO X Y，YIN X Z，LIU Z J，et al. Non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD）pathogenesis and natural products for prevention and treatment［J］. Int J Mol Sci，2022，23（24）：15489. DOI：10.3390/ijms232415489.

[2] ESLAM M，NEWSOME P N，SARIN S K，et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease：an international expert consensus statement［J］. J Hepatol，2020，73（1）：202-209. DOI：10.1016/j.jhep.2020.03.039.

[3] RAZA S，RAJAK S，UPADHYAY A，et al. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH［J］. Front Biosci，2021，26（2）：206-237. DOI：10.2741/4892.

[4] WANG C，MA C，GONG L H，et al. Macrophage polarization and its role in liver disease［J］. Front Immunol，2021，12：803037. DOI：10.3389/fimmu.2021.803037.

[5] PIPITONE R M，CICCIOLI C，INFANTINO G，et al. MAFLD：a multisystem disease［J］. Ther Adv Endocrinol Metab，2023，14：20420188221145549. DOI：10.1177/20420188221145549.

[6] RONG L，ZOU J Y，RAN W，et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD）［J］. Front Endocrinol，2023，13：1087260. DOI：10.3389/fendo.2022.1087260.

表 1 运动介导的巨噬细胞极化在治疗 NAFLD 进展中的研究汇总

Table 1 Summary of studies on exercise mediated macrophage polarization in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease progression

第一作者	发表年份（年）	研究对象	运动类型	疾病阶段	极化 / 机制	干预效果
BABU [69]	2022	非酒精性脂肪性肝病患者	高强度间歇运动（间隔 2~4 min，持续 4 min 的 85% VO_2max 强度）	非酒精性肝脂肪变	M1 ↓ M2 ↑ SM ↓ PPAR γ ↑ PGC-1 α ↑	调节脂质代谢，从而改善非酒精性脂肪性肝病
SHANAKI [66]	2020	Wistar 大鼠	高强度间歇运动（80%~90% VO_2max 强度的跑步机运动进行 5 次 2 min 的重复冲刺，每次间隔 1 min）	非酒精性肝脂肪变	M1 ↓ M2 ↑ IL-10 ↑ CD163 ↑ CD206 ↑ TNF-α ↓ IL-6 ↓ NF-κB 信号通路↓	减少炎症，改善肥胖诱导的肝脂肪变性及相关并发症
CHO [70]	2015	C57BL/6 小鼠	高强度间歇运动（17 m/min 的速度进行 12 次 1 min 的间隔跑步运动）	非酒精性肝脂肪变	M1 ↓ M2 ↑ AMPK ↑	延缓与肥胖和葡萄糖耐量表型受损相关的肝脂肪变性
LINDEN [71]	2015	OLETF 大鼠	高强度间歇运动（15% 倾斜坡度，40 m/min 速度跑步，6×2.5 min/d）	非酒精性肝脂肪变	M1 ↓ M2 ↑ CD11c ↓ TNF-α ↓ IL-1β ↓ CD206 ↑	改变肝巨噬细胞极化状态，防止肝病进展
LUO [75]	2022	C57BL/6 小鼠	慢性间歇性缺氧条件模拟有氧运动（每天利用氧气控制器用氮气施加 10% 的氧气处理 1 h）	非酒精性脂肪性肝炎	M2 ↑精氨酸酶↑ CD206 ↑ UCP-1 ↑ ADR3 ↑ CPT1A ↑ ATGL ↑ PPARs ↑ PGC-1α ↑ AMPK ↑	促进脂肪分解基因表达，发挥 M2 巨噬细胞抗炎作用，减轻肝脏炎症
LI [79]	2021	C57BL/6J 小鼠	有氧游泳训练（每天 60 min 的强制游泳训练）	非酒精性脂肪性肝炎	M2 ↑ AMPK ↑ SIRT1 ↑ LC3 ↑ JNK ↓	增强脂肪吞噬作用，从而调节非酒精性脂肪性肝炎进展
FREDRICKSON [74]	2021	C57BL/6J 小鼠	中等强度运动（13 m/min 初始速度，每 1~2 周增加 1 m/min，直至 20 m/min）	非酒精性脂肪性肝炎	M1 ↓ M2 ↑ MCP-1 ↓ TNF-α ↓ INF-γ ↓ IL-6 ↓ IL-10 ↑	促进肝脏 M2 巨噬细胞表型，抑制 M1 巨噬细胞，减少巨噬细胞浸润，改善非酒精性脂肪性肝炎
SOUZA [67]	2018	肥胖男性	中等强度连续运动(70% HRmax 下持续 20 min 跑步运动）	非酒精性脂肪性肝炎	M2 ↑ IL-4 ↑ IFN-γ ↓ IL-6 ↓	降低脂质过氧化反应，延缓非酒精性脂肪性肝炎的病理变化

注：ADR3= 肾上腺素能受体 β3，ATGL= 脂肪甘油三酯脂肪酶，AMPK= 腺苷酸活化蛋白激酶，CPT1A= 肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A，CD163、CD206 为 M2 巨噬细胞表面标志物，IL= 白介素，IFN-γ= 干扰素 γ，JNK= 应激活化蛋白激酶，LC3= 自噬微管相关蛋白轻链 3，MCP1= 单核细胞趋化蛋白 1，OLETF 大鼠为 Long-Evans 大鼠建立的自发性 2 型糖尿病模型动物，PPARs= 过氧化物酶体增殖物激活受体，PGC-1α= 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α，SIRT1= 沉寂信息调节因子，SM= 鞘磷脂，TNF-α= 肿瘤坏死因子 α，UCP-1= 解偶联蛋白 1。

[7] VANCELLS LUJAN P，VIÑAS ESMEL E，SACANELLA MESEGUER E. Overview of non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) and the role of sugary food consumption and other dietary components in its development [J]. Nutrients，2021，13（5）：1442. DOI：10.3390/nu13051442.

[8] BOUTARI C，LEFKOS P，ATHYROS V G，et al. Nonalcoholic fatty liver disease vs. nonalcoholic steatohepatitis：pathological and clinical implications [J]. Curr Vasc Pharmacol，2018，16（3）：214-218. DOI：10.2174/1570161115666170621075157.

[9] GEIER A，TINIAKOS D，DENK H，et al. From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease [J]. Gut，2021，70（8）：1570-1579. DOI：10.1136/gutjnl-2020-323202.

[10] BILITY M T，NIO K，LI F，et al. Chronic hepatitis C infection-induced liver fibrogenesis is associated with M2 macrophage activation [J]. Sci Rep，2016，6：39520. DOI：10.1038/srep39520.

[11] SCHUSTER S，CABRERA D，ARRESE M，et al. Triggering and resolution of inflammation in NASH [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2018，15（6）：349-364. DOI：10.1038/s41575-018-0009-6.

[12] INDIRA CHANDRAN V，WERNBERG C W，LAURIDSEN M M，et al. Circulating TREM2 as a noninvasive diagnostic biomarker for NASH in patients with elevated liver stiffness [J]. Hepatology，2023，77（2）：558-572. DOI：10.1002/hep.32620.

[13] WEN Y K，LAMBRECHT J，JU C，et al. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity，plasticity and therapeutic opportunities [J]. Cell Mol Immunol，2021，18（1）：45-56. DOI：10.1038/s41423-020-00558-8.

[14] MACPARLAND S A，LIU J C，MA X Z，et al. Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations [J]. Nat Commun，2018，9（1）：4383. DOI：10.1038/s41467-018-06318-7.

[15] KRENKEL O，TACKE F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease [J]. Nat Rev Immunol，2017，17（5）：306-321. DOI：10.1038/nri.2017.11.

[16] ROSKOSKI R Jr. Janus kinase（JAK）inhibitors in the treatment of neoplastic and inflammatory disorders [J]. Pharmacol Res，2022，183：106362. DOI：10.1016/j.phrs.2022.106362.

[17] ORTEGA M T, XIE L L, MORA S, et al. Evaluation of macrophage plasticity in brown and white adipose tissue [J]. Cell Immunol, 2011, 271 (1): 124-133. DOI: 10.1016/j.cellimm.2011.06.012.

[18] LOPEZ B G, TSAI M S, BARATTA J L, et al. Characterization of Kupffer cells in livers of developing mice [J]. Comp Hepatol, 2011, 10 (1): 2. DOI: 10.1186/1476-5926-10-2.

[19] NAITO M, HASEGAWA G, EBE Y, et al. Differentiation and function of kupffer cells [J]. Med Electron Microsc, 2004, 37 (1): 16-28. DOI: 10.1007/s00795-003-0228-x.

[20] DOU L, SHI X M, HE X S, et al. Macrophage phenotype and function in liver disorder [J]. Front Immunol, 2020, 10: 3112. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03112.

[21] HERRADA A A, OLATE-BRIONES A, ROJAS A, et al. Adipose tissue macrophages as a therapeutic target in obesity-associated diseases [J]. Obes Rev, 2021, 22 (6): e13200. DOI: 10.1111/obr.13200.

[22] CHAN M M, DAEMEN S, BEALS J W, et al. Steatosis drives monocyte-derived macrophage accumulation in human metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [J]. JHEP Rep, 2023, 5 (11): 100877. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100877.

[23] WANG H, MEHAL W, NAGY L E, et al. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18 (1): 73-91. DOI: 10.1038/s41423-020-00579-3.

[24] LI X R, REN Y K, CHANG K W, et al. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1153915. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1153915.

[25] DAEMEN S, GAINULLINA A, KALUGOTLA G, et al. Dynamic shifts in the composition of resident and recruited macrophages influence tissue remodeling in NASH [J]. Cell Rep, 2022, 41 (7): 111660. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111660.

[26] SUBRAMANIAN P, CHAVAKIS T. The complex function of macrophages and their subpopulations in metabolic injury associated fatty liver disease [J]. J Physiol, 2023, 601 (7): 1159-1171. DOI: 10.1113/JP283820.

[27] PENG Y, ZHOU M X, YANG H, et al. Regulatory mechanism of M1/M2 macrophage polarization in the development of autoimmune diseases [J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 8821610. DOI: 10.1155/2023/8821610.

[28] VONDERLIN J, CHAVAKIS T, SIEWEKE M, et al. The Multifaceted Roles of Macrophages in NAFLD Pathogenesis [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2023, 15 (6): 1311-1324. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.03.002.

[29] XU L, HAN J, YANG Z, et al. LRG1 inhibits hepatic macrophage activation by enhancing TGF-β1 signaling to alleviate MAFLD in mice [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2023, 43 (7): 1164-1171. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2023.07.13.

[30] VAN DER HEIDE D, WEISKIRCHEN R, BANSAL R. Therapeutic targeting of hepatic macrophages for the treatment of liver diseases [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2852. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02852.

[31] ADOLPH T E, GRANDER C, GRABHERR F, et al. Adipokines and non-alcoholic fatty liver disease: multiple interactions [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (8): 1649. DOI: 10.3390/ijms18081649.

[32] 黄倩，王卓媛，安梓铭，等. NLRP3 基因敲减对高脂高糖饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型的影响 [J]. 临床肝胆病杂志，2024，40 (5): 952-960. DOI: 10.12449/JCH240514.

[33] NI Y H, ZHUGE F, NI L Y, et al. CX3CL1/CX3CR1 interaction protects against lipotoxicity-induced nonalcoholic steatohepatitis by regulating macrophage migration and M1/M2 status [J]. Metabolism, 2022, 136: 155272. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155272.

[34] XU L, CHEN Y P, NAGASHIMADA M, et al. CC chemokine ligand 3 deficiency ameliorates diet-induced steatohepatitis by regulating liver macrophage recruitment and M1/M2 status in mice [J]. Metabolism, 2021, 125: 154914. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154914.

[35] ZHANG X, FAN L N, WU J F, et al. Macrophage p38α promotes nutritional steatohepatitis through M1 polarization [J]. J Hepatol, 2019, 71 (1): 163-174. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.014.

[36] PATOURAUX S, ROUSSEAU D, BONNAFOUS S, et al. CD44 is a key player in non-alcoholic steatohepatitis [J]. J Hepatol, 2017, 67 (2): 328-338. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.003.

[37] TANG T F, SUI Y H, LIAN M, et al. Pro-inflammatory activated Kupffer cells by lipids induce hepatic NKT cells deficiency through activation-induced cell death [J]. PLoS One, 2013, 8 (12): e81949. DOI: 10.1371/journal.pone.0081949.

[38] XU F, GUO M M, HUANG W, et al. Annexin A5 regulates hepatic macrophage polarization via directly targeting PKM2 and ameliorates NASH [J]. Redox Biol, 2020, 36: 101634. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101634.

[39] LEE S, USMAN T O, YAMAUCHI J, et al. Myeloid FoxO1 depletion attenuates hepatic inflammation and prevents nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Clin Invest, 2022, 132 (14): e154333. DOI: 10.1172/JCI154333.

[40] KAZANKOV K, JØRGENSEN S M D, THOMSEN K L, et al. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16 (3): 145-159. DOI: 10.1038/s41575-018-0082-x.

[41] CAI B S, DONGIOVANNI P, COREY K E, et al. Macrophage MerTK promotes liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Cell Metab, 2020, 31 (2): 406-421.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.013.

[42] LI L, WEI W, LI Z Z, et al. The spleen promotes the secretion of CCL2 and supports an M1 dominant phenotype in hepatic macrophages during liver fibrosis [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51 (2): 557-574. DOI: 10.1159/000495276.

[43] IMAMURA M, OGAWA T, SASAGURI Y, et al. Suppression of macrophage infiltration inhibits activation of hepatic stellate cells and liver fibrogenesis in rats [J]. Gastroenterology, 2005, 128 (1): 138-146. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.10.005.

[44] SONG K, KWON H, HAN C, et al. Yes-associated protein in kupffer cells enhances the production of proinflammatory cytokines and promotes the development of nonalcoholic steatohepatitis [J].

Hepatology，2020，72（1）：72-87. DOI：10.1002/hep.30990.
[45] ALHARTHI J，LATCHOUMANIN O，GEORGE J，et al. Macrophages in metabolic associated fatty liver disease［J］. World J Gastroenterol，2020，26（16）：1861-1878. DOI：10.3748/wjg.v26.i16.1861.
[46] 任凌萱，卢子琪，齐威，等. 基于单细胞转录组学测序的巨噬细胞在肝硬化-肝癌疾病进展中的功能研究［J］. 中国全科医学，2024，27（29）：3654-3663. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0596.
[47] REMMERIE A，MARTENS L，THONÉ T，et al. Osteopontin expression identifies a subset of recruited macrophages distinct from kupffer cells in the fatty liver［J］. Immunity，2020，53（3）：641-657.e14. DOI：10.1016/j.immuni.2020.08.004.
[48] WANG Q，ZHOU H M，BU Q F，et al. Role of XBP1 in regulating the progression of non-alcoholic steatohepatitis［J］. J Hepatol，2022，77（2）：312-325. DOI：10.1016/j.jhep.2022.02.031.
[49] MRIDHA A R，WREE A，ROBERTSON A A B，et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice［J］. J Hepatol，2017，66（5）：1037-1046. DOI：10.1016/j.jhep.2017.01.022.
[50] 郭丽娜. 代谢相关性脂肪性肝病中 NLRP3 炎性小体激活致肝细胞焦亡启动的相关机制研究［D］. 沈阳：中国医科大学，2022.
[51] CHANG L，GAO J D，YU Y P，et al. MMP10 alleviates non-alcoholic steatohepatitis by regulating macrophage M2 polarization［J］. Int Immunopharmacol，2023，124（Pt B）：111045. DOI：10.1016/j.intimp.2023.111045.
[52] LV S M，WANG J H，LI L. Extracellular vesicular lncRNA FAL1 promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion by inducing macrophage M2 polarization［J］. J Physiol Biochem，2023，79（3）：669-682. DOI：10.1007/s13105-022-00922-4.
[53] CAO Y，MAI W L，LI R，et al. Macrophages evoke autophagy of hepatic stellate cells to promote liver fibrosis in NAFLD mice via the PGE2/EP4 pathway［J］. Cell Mol Life Sci，2022，79（6）：303. DOI：10.1007/s00018-022-04319-w.
[54] ZHAO S L，MI Y S，GUAN B J，et al. Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer［J］. J Hematol Oncol，2020，13（1）：156. DOI：10.1186/s13045-020-00991-2.
[55] XUE J C，XIAO T，WEI S F，et al. MiR-21-regulated M2 polarization of macrophage is involved in arsenicosis-induced hepatic fibrosis through the activation of hepatic stellate cells［J］. J Cell Physiol，2021，236（8）：6025-6041. DOI：10.1002/jcp.30288.
[56] BAE S H，KIM J H，PARK T H，et al. BMS794833 inhibits macrophage efferocytosis by directly binding to MERTK and inhibiting its activity［J］. Exp Mol Med，2022，54（9）：1450-1460. DOI：10.1038/s12276-022-00840-x.
[57] WEI Y T，WANG X R，YAN C G，et al. Thymosin α-1 reverses M2 polarization of tumor-associated macrophages during efferocytosis［J］. Cancer Res，2022，82（10）：1991-2002. DOI：10.1158/0008-5472.CAN-21-4260.
[58] UCHIDA M，HORII N，HASEGAWA N，et al. Gene expression profiles for macrophage in tissues in response to different exercise training protocols in senescence mice［J］. Front Sports Act Living，2019，1：50. DOI：10.3389/fspor.2019.00050.
[59] LI Z Y，WANG Y，TIAN Z，et al. Exercise-mediated macrophage polarization modulates the targeted therapeutic effect of NAFLD：a review［J］. Phys Act Nutr，2023，27（3）：10-16. DOI：10.20463/pan.2023.0023.
[60] YAKEU G，BUTCHER L，ISA S，et al. Low-intensity exercise enhances expression of markers of alternative activation in circulating leukocytes：roles of PPARγ and Th2 cytokines［J］. Atherosclerosis，2010，212（2）：668-673. DOI：10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.002.
[61] SILVEIRA L S，BATATINHA H A P，CASTOLDI A，et al. Exercise rescues the immune response fine-tuned impaired by peroxisome proliferator-activated receptors γ deletion in macrophages［J］. J Cell Physiol，2019，234（4）：5241-5251. DOI：10.1002/jcp.27333.
[62] 张媛，陈非文，戴丹丹，等. 不同运动方式对大鼠血液炎症因子及骨骼肌抗氧化能力的影响［J］. 南京体育学院学报：自然科学版，2016，15（6）：1-5. DOI：10.15877/j.cnki.nsin.2016.06.001.
[63] ISPIRLIDIS I，FATOUROS I G，JAMURTAS A Z，et al. Time-course of changes in inflammatory and performance responses following a soccer game［J］. Clin J Sport Med，2008，18（5）：423-431. DOI：10.1097/JSM.0b013e3181818e0b.
[64] MCFADDEN B A，VINCENTY C S，CHANDLER A J，et al. Effects of fucoidan supplementation on inflammatory and immune response after high-intensity exercise［J］. J Int Soc Sports Nutr，2023，20（1）：2224751. DOI：10.1080/15502783.2023.2224751.
[65] 徐文杰，谢旭东，何瑞波，等. 不同运动方式对大鼠非酒精性脂肪性肝病的疗效与机制研究［J］. 环境与职业医学，2023，40（12）：1395-1402.
[66] SHANAKI M，KHOSRAVI M，KHOSHDOONI-FARAHANI A，et al. High-intensity interval training reversed high-fat diet-induced M1-macrophage polarization in rat adipose tissue via inhibition of NOTCH signaling［J］. J Inflamm Res，2020，13：165-174. DOI：10.2147/JIR.S237049.
[67] DE SOUZA D C，MATOS V A F，DOS SANTOS V O A，et al. Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise on inflammatory，leptin，IgA，and lipid peroxidation responses in obese males［J］. Front Physiol，2018，9：567. DOI：10.3389/fphys.2018.00567.
[68] ZWETSLOOT K A，JOHN C S，LAWRENCE M M，et al. High-intensity interval training induces a modest systemic inflammatory response in active，young men［J］. J Inflamm Res，2014，7：9-17. DOI：10.2147/JIR.S54721.
[69] BABU A F，CSADER S，MÄNNISTÖ V，et al. Effects of exercise on NAFLD using non-targeted metabolomics in adipose tissue，plasma，urine，and stool［J］. Sci Rep，2022，12（1）：6485. DOI：10.1038/s41598-022-10481-9.
[70] CHO J，KIM S，LEE S，et al. Effect of training intensity on nonalcoholic fatty liver disease［J］. Med Sci Sports Exerc，2015，

47（8）：1624-1634. DOI：10.1249/MSS.0000000000000595.

[71] LINDEN M A，FLETCHER J A，MORRIS E M，et al. Treating NAFLD in OLETF rats with vigorous-intensity interval exercise training [J]. Med Sci Sports Exerc，2015，47（3）：556-567. DOI：10.1249/MSS.0000000000000430.

[72] ZAI W J，CHEN W，LIU H R，et al. Therapeutic opportunities of IL-22 in non-alcoholic fatty liver disease：from molecular mechanisms to clinical applications[J]. Biomedicines，2021，9(12)：1912. DOI：10.3390/biomedicines9121912.

[73] RAMOS J S，DALLECK L C，STENNETT R C，et al. Effect of different volumes of interval training and continuous exercise on interleukin-22 in adults with metabolic syndrome：a randomized trial [J]. Diabetes Metab Syndr Obes，2020，13：2443-2453. DOI：10.2147/DMSO.S251567.

[74] FREDRICKSON G，BARROW F，DIETSCHE K，et al. Exercise of high intensity ameliorates hepatic inflammation and the progression of NASH [J]. Mol Metab，2021，53：101270. DOI：10.1016/j.molmet.2021.101270.

[75] LUO Y F，CHEN Q F，ZOU J R，et al. Chronic intermittent hypoxia exposure alternative to exercise alleviates high-fat-diet-induced obesity and fatty liver [J]. Int J Mol Sci，2022，23（9）：5209. DOI：10.3390/ijms23095209.

[76] DINIZ T A，DE LIMA JUNIOR E A，TEIXEIRA A A，et al. Aerobic training improves NAFLD markers and insulin resistance through AMPK-PPAR-α signaling in obese mice [J]. Life Sci，2021，266：118868. DOI：10.1016/j.lfs.2020.118868.

[77] HASHIDA R，KAWAGUCHI T，BEKKI M，et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease：a systematic review [J]. J Hepatol，2017，66（1）：142-152. DOI：10.1016/j.jhep.2016.08.023.

[78] GAO Y，ZHANG W，ZENG L Q，et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy [J]. Redox Biol，2020，36：101635. DOI：10.1016/j.redox.2020.101635.

[79] LI H，DUN Y S，ZHANG W L，et al. Exercise improves lipid droplet metabolism disorder through activation of AMPK-mediated lipophagy in NAFLD [J]. Life Sci，2021，273：119314. DOI：10.1016/j.lfs.2021.119314.

[80] EZPELETA M，GABEL K，CIENFUEGOS S，et al. Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease：a randomized controlled trial [J]. Cell Metab，2023，35（1）：56-70.e3. DOI：10.1016/j.cmet.2022.12.001.

[81] NGUYEN T H，WARDELL R，CHITTURI S，et al. When the liver gets stiff，the tough get moving [J]. J Gastroenterol Hepatol，2020，35（6）：953-959. DOI：10.1111/jgh.14963.

[82] O'GORMAN P，NAIMIMOHASSES S，MONAGHAN A，et al. Improvement in histological endpoints of MAFLD following a 12-week aerobic exercise intervention [J]. Aliment Pharmacol Ther，2020，52（8）：1387-1398. DOI：10.1111/apt.15989.

（收稿日期：2024-07-16；修回日期：2024-11-03）

（本文编辑：贾萌萌）